

Министерство образования и науки Российской Федерации
федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования



**«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ТОМСКИЙ ПОЛИТЕХНИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

Направление подготовки/профиль 04.06.01 Химические науки (02.00.03 Органическая химия)

Школа Исследовательская школа новых производственных технологий

Отделение Научно-образовательный центр Н.М. Кижнера

Научно-квалификационная работа

Тема научно-квалификационной работы
Методы получения композитных биоразлагаемых тканеинженерных скаффолдов для медицинских применений

УДК 620.22-419.8:60:615.46

Аспирант

Группа	ФИО	Подпись	Дата
A6-17	Горенинский Семен Игоревич		

Руководитель профиля подготовки

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Профессор	Филимонов Виктор Дмитриевич	д.х.н, профессор		

Руководитель отделения

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Руководитель научно-образовательного центра Н.М.Кижнера	Краснокутская Елена Александровна	д.х.н., профессор		

Научный руководитель

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Профессор	Филимонов Виктор Дмитриевич	д.х.н, профессор		

Томск – 2020 г.

Несмотря на перспективность и широкие возможности применения скаффолдов на основе биоразлагаемых полимеров, часто данные материалы не обладают свойствами, необходимыми для конкретного применения (механическими характеристиками, гидрофильностью, биологической активностью, период деградации, и так далее) [1], [2]. С целью придания биоразлагаемым полимерам необходимых свойств предложен ряд физических и химических методов модифицирования [3]. В рамках данной работы, предложены методы поверхностного и объемного модифицирования для получения новых композитных тканеинженерных скаффолдов на основе биоразлагаемых полимеров поли(молочной кислоты) и поли(ϵ -капролактона).

Цель настоящей выпускной квалификационной работы состоит в разработке новых и альтернативных методов поверхностного и объемного модифицирования биоразлагаемых тканеинженерных скаффолдов.

Для достижения поставленной цели, поставлены следующие **задачи**:

1. Подбор системы «хороший/плохой растворитель» для поверхностного модифицирования скаффолдов на основе поли(молочной кислоты) и поли(ϵ -капролактона).
2. Изучение количества иода и желатина, иммобилизованных на поверхности скаффолдов из поли(молочной кислоты) и поли(ϵ -капролактона), предварительно обработанных смесью «хороший/плохой растворитель».
3. Исследование механических, физико-химических и биологических свойств скаффолдов из поли(молочной кислоты) и поли(ϵ -капролактона) с иодом, закрепленным на поверхности волокон, и скаффолдов из поли(молочной кислоты) с иммобилизованным желатином.
4. Подбор общего растворителя для поли(ϵ -капролактона) и L-аргинина, получение скаффолдов на основе поли(ϵ -капролактона) и L-аргинина и изучение их физико-химических свойств и биосовместимости. Подбор общего растворителя для поли(ϵ -капролактона) и поливинилпирролидона, получение скаффолдов на основе поли(ϵ -капролактона) и поливинилпирролидона, изучение их физико-химических свойств и биосовместимости.

Основные **выводы** по работе:

- 1) Подобран состав смеси «растворитель/нерастворитель» для модифицирования волокнистых скаффолдов на основе биоразлагаемых полимеров поли(молочной кислоты) и поли(ϵ -капролактона). С использованием подобранной смеси, успешно получены материалы, содержащие на поверхности волокон иод и желатин. Оптимизированы режимы получения данных материалов [4].
- 2) Нанесение иода на поверхность волокон из поли(молочной кислоты) и поли(ϵ -капролактона) позволяет придать материалам антибактериальные и бактериостатические свойства в отношении E. Coli. При этом, морфология и прочностные свойства скаффолдов значительно не изменяются [5].
- 3) Нанесение желатина на поверхность волокон из поли(молочной кислоты) позволило увеличить гидрофильность и биосовместимость скаффолда. При этом, прочность материалов на разрыв с нанесением желатина увеличилась на 60%, тогда как максимальное удлинение – снизилось на 50%. Улучшение биосовместимости материала проявляется в росте количества адгезированных мультипотентных мезенхимальных стволовых клеток на поверхности материала и увеличении их средней площади [6].

4) Подбор 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-пропанола в качестве общего растворителя позволил получить материалы на основе поли(ϵ -капролактона), содержащие L-аргинин. Добавление L-аргинина в прядильный раствор оказало существенный эффект на морфологию полученных материалов, а именно – с увеличением концентрации L- аргинина средний диаметр волокон полученных материалов снижался, а распределение диаметра – менялось с бимодального на одномодальное. Содержание L-аргинина имело неоднородный эффект на прочностные свойства полученных материалов. При росте концентрации аминокислоты с 0 до 7 масс. % (максимальной достигнутой концентрации) наблюдалась тенденция к упрочнению материала (рост модуля Юнга с 8 ± 1 МПа до 34 ± 3 МПа) и меньшим изменениям максимального удлинения (рост от 162 ± 10 % до 176 ± 23 %). В результате *in vitro* экспериментов с мультипотентными мезенхимальными стволовыми клетками, обнаружено, что наилучшей биосовместимостью обладают материалы с содержанием L-аргинина от 0,5 до 1 масс. % [7].

5) С использованием фторированных спиртов, получены композитные скаффолды на основе поли(ϵ -капролактона) и поливинилпирролидона. Впервые изучено влияние соотношения полимеров в прядильном растворе на ключевые физико-химические и биологические свойства материалов при получении в одном режиме электроформования. Рост концентрации поливинилпирролидона в прядильном растворе привел к уменьшению среднего диаметра волокон и изменению распределения диаметра волокон с бимодального к одномодальному. Также, концентрация поливинилпирролидона имела решающий эффект на гидрофильность полученных материалов. Так, уже при содержании поливинилпирролидона 5 масс. % материалы становились супергидрофильными и капля воды впитывалась в образец. С ростом концентрации поливинилпирролидона, наблюдалась тенденция к упрочнению материалов. В результате, по сравнению со скаффолдом из чистого поли(ϵ -капролактона) модуль Юнга увеличился в два раза, тогда как максимальное растяжение – снизилось более, чем на 80%. Согласно результатам ИК-спектроскопии, данные наблюдения можно связать со слабыми межмолекулярными взаимодействиями между молекулами поли(ϵ -капролактона) и поливинилпирролидона. *In vitro* исследования с клетками HeLa не показали статистически значимых отличий в количестве адгезированных клеток на поверхности материалов с различным содержанием поливинилпирролидона, однако, с ростом концентрации водорастворимого полимера наблюдалась тенденция к росту адгезированных клеток.

Список литературы

- [1] I. A. Rodriguez, J. M. Mccool, and G. L. Bowlin, *Functional nanofibers for tissue engineering applications*. Woodhead Publishing Limited, 2012.
- [2] G.-Y. Liao, X.-P. Zhou, X.-L. Xie, and Y.-W. Mai, "Electrospun Polymer Scaffolds: Their Biomedical and Mechanical Properties," 2017, pp. 237–270.
- [3] R. M. Rasal, A. V. Janorkar, and D. E. Hirt, "Poly(lactic acid) modifications," *Prog. Polym. Sci.*, vol. 35, no. 3, pp. 338–356, 2010, doi: 10.1016/j.progpolymsci.2009.12.003.
- [4] S. I. Goreninskii, K. S. Stankevich, E. N. Bolbasov, N. V. Danilenko, V. D. Filimonov, and S. I. Tverdokhlebov, "Surface Modification of PLLA Electrospun Nanofiber Materials for Biomedical Applications: Topic Issue on Nano&Micro: Particles, Films, Containers—VII," *Bionanoscience*, vol. 8, no. 1, 2018, doi: 10.1007/s12668-017-0422-2.
- [5] S. I. Goreninskii, K. S. Stankevich, A. L. Nemoykina, E. N. Bolbasov, S. I. Tverdokhlebov, and V. D. Filimonov, "A first method for preparation of biodegradable fibrous scaffolds containing iodine on the fibre surfaces," *Bull. Mater. Sci.*, vol. 41, no. 4, p. 100, Aug. 2018, doi: 10.1007/s12034-018-1625-z.
- [6] S. I. Goreninskii *et al.*, "'Solvent/non-solvent' treatment as a method for non-covalent immobilization of gelatin on the surface of poly(l-lactic acid) electrospun scaffolds," *Colloids Surfaces B Biointerfaces*, vol. 177, pp. 137–140, May 2019, doi: 10.1016/j.colsurfb.2019.01.060.
- [7] S. I. Goreninskii *et al.*, "Fabrication and properties of L-arginine-doped PCL electrospun composite scaffolds," *Mater. Lett.*, vol. 214, 2018, doi: 10.1016/j.matlet.2017.11.115.